



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 35/78, 7/48, C12N 5/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/01345 (43) Date de publication internationale: 16 janvier 1997 (16.01.97)
			(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
			Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00997</p> <p>(22) Date de dépôt international: 27 juin 1996 (27.06.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/07707 27 juin 1995 (27.06.95) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): LVMH RECHERCHE [FR/FR]; 25, rue des Peupliers, F-92752 Nanterre (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): BONTE, Frédéric [FR/FR]; 5, place Charras, F-92400 Courbevoie (FR). DUMAS, Marc [FR/FR]; 101, rue Jules-Ferry, F-92700 Colombes (FR). LAVAUD, Catherine [FR/FR]; 16, grande-rue, F-51430 Tinqueux (FR). MASSIOT, Georges [FR/FR]; 1, impasse du Levant, F-51100 Reims (FR).</p> <p>(74) Mandataires: GIRAUD, Françoise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).</p>			
<p>(54) Title: COSMETIC OR PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING AN EXTRACT OF PLANTS OF GENUS FOETIDIA</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE CONTENANT UN EXTRAIT DE PLANTES DU GENRE FOETIDIA</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A cosmetic or pharmaceutical and particularly dermatological composition including, as the active ingredient, an extract of plants of genus Foetidia, and particularly of species Foetidia africana, preferably in an amount of 0.0001-3 wt % based on the total weight of the final composition. Said composition has the property of stimulating the production of glycosaminoglycans in the skin, both in the dermis and in the epidermis, and may be used for skin and hair care, in particular given its moisturising activity. Said extracts may also be used for stimulating glycosaminoglycan synthesis in cell culture media, particularly keratinocyte and fibroblast culture media.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne une composition cosmétique ou pharmaceutique notamment dermatologique. Cette composition comprend à titre d'ingrédient actif un extrait de plantes du genre Foetidia, en particulier de l'espèce Foetidia africana, de préférence contenant de 0,0001 % à 3 % en poids par rapport au poids total de la composition finale. Cette composition présente la propriété de stimuler la production de glycosaminoglycane dans la peau, tant au niveau du derme qu'à celui de l'épiderme, et peut être utilisée pour le soin de la peau et des cheveux, en particulier pour son activité hydratante. L'invention concerne également l'utilisation des mêmes extraits pour stimuler la synthèse des glycosaminoglycane dans des milieux de cultures de cellules, en particulier de kératinocytes et de fibroblastes.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Liberia	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithuanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettone	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

COMPOSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE CONTENANT UN EXTRAIT DE PLANTES DU GENRE FOETIDIA

5 L'invention concerne essentiellement une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, comprenant comme ingrédient actif un extrait de plantes du genre *Foetidia*, en particulier de l'espèce *Foetidia africana*. L'invention concerne aussi une utilisation d'un tel extrait pour la fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique et notamment dermatologique ayant diverses activités et une méthode de traitement cosmétique.

10 Elle concerne également une utilisation du même extrait dans des milieux de culture de cellules, en particulier dans les milieux de culture de fibroblastes et de kératinocytes.

15 Les plantes du genre *Foetidia*, de la famille des Lecythidacées, se rencontrent généralement à Madagascar et dans d'autres îles de l'Océan Indien. On en trouve également quelques espèces sur le continent africain.

Parmi les espèces du genre *Foetidia* décrites dans diverses publications, citons :

20 -*Foetidia africana*, présente en Tanzanie (B. Verdcourt, Kew Bulletin, 1985, 40 (3) 635-636),

-*Foetidia mauritania* (J.C. Chapuis et al., Ethnopharmacol. 1988, 23 273-284),

25 -*Foetidia rodriguesiana*, présente dans les îles Mascarènes de l'Océan Indien (F. Friedmann, Adansonia, 1981, 20 (4) 439-50),

-*Foetidia dracaenoides*, *Foetidia parviflora*, *Foetidia delphinensis*, *Foetidia cuneata*, *Foetidia pterocarpa*, *Foetidia copuronii*, *Foetidia rubescens*, *Foetidia vohernarensis*, *Foetidia sambiranensis*, *Foetidia macrocarpa*, toutes présentes à Madagascar (J. Bosser, Bull. Mus. Nat. Hist. Nat., Sect. B. Adansonia Bot. Phytochim, 1988 10 (2) 105-120).

30 Dans le cadre de la présente invention, il a été découvert de façon inattendue que des extraits de la plante du genre *Foetidia* présentaient un intérêt précieux en cosmétique, en pharmacie, notamment en dermatologie, par la propriété de stimulation de la production de glycosaminoglycane par les

fibroblastes et les kératinocytes, en particulier les fibroblastes du derme, notamment du derme humain, et les kératinocytes humains.

Or, l'homme de l'art sait que les protéoglycans, constitués pour partie de glycosaminoglycans, sont des macromolécules complexes formées d'une partie protéique sur laquelle sont greffées par des liaisons covalentes des polymères de disaccharides dénommés glycosaminoglycans (GAG). Ceci est en particulier décrit dans l'ouvrage de E.D. HAY ayant pour titre "Cell Biology of Extracellular Matrix", paru chez Plenum Press, New York en 1991 et dans la publication de J. E. SILBERT, ayant pour titre "Structure and Metabolism of Proteoglycans and Glycosaminoglycans", parue dans J. Invest. Dermatol., 1982, 79, pages 31s-37s.

On sait également que l'unité disaccharidique des GAG est formée d'une hexosamine (D-glucosamine ou D-galactosamine) assez souvent sulfatée alternant avec un acide uronique (D-glucuronique ou L-iduronique). Les chaînes de GAG les plus fréquemment rencontrées au niveau de la peau sont l'acide hyaluronique, les chondroïtines-4 et -6 sulfate, le dermatane sulfate et en faible quantité l'héparine et l'héparane sulfate. Seul l'acide hyaluronique n'est pas synthétisé en liaison à une protéine centrale.

Les protéoglycans sont présents en particulier dans tous les tissus de mammifères, y compris dans la peau et ses annexes (J.R. COUCHMAN, J. Invest. Dermatol. 1993 Jul. 101 (1 Suppl) 60S-64S). Il est maintenant admis que les protéoglycans contribuent, par différents processus, à la croissance, à la préservation et à la réparation des tissus. Il a été montré que certains protéoglycans sont des médiateurs de l'adhésion cellulaire et de la communication transmembranaire, tandis que d'autres interagissent avec d'autres éléments de structure de la matrice extracellulaire. Comme cela a été dit plus haut, les protéoglycans sont constitués d'une protéine centrale à laquelle sont liées de manière covalente une ou plusieurs chaînes glycosaminoglycans. Ainsi, les glycosaminoglycans sont présents au niveau dermique, participant à la composition de la matrice extracellulaire et ont été trouvés liés à certains sites des fibres de collagène, comme décrit par J. E. SCOTT dans Int. J. Biol. Macromol., 1991, 13, pages 157-161. Ils ont également été identifiés entre les kératinocytes au niveau de l'épiderme comme décrit par J. G. HAGGERTY et al. dans la revue J. Invest. Dermatol., 1992, 99, pages 374-380, 99 pages 374-380. Enfin, des glycosaminoglycans ont été trouvés dans la matrice extracellulaire de la papille dermique du follicule pileux. Leur quantité

varie en fonction du cycle pilaire. Elle atteint un maximum durant la phase anagène correspondant à la croissance du cheveu. En ce qui concerne les protéoglycans et les glycosaminoglycans des follicules pileux, on pourra se reporter en particulier à la publication de J.R. COUCHMAN citée plus haut, et à celle de M. TAYLOR et al., "Glycosaminoglycan synthesis by cultured human hair follicle dermal papilla cells : comparison with non-follicular dermal fibroblasts", Brit. J. Dermatol. 1992 (May) 126 (5) 479-84. On notera qu'il a été démontré que le minoxidil, substance bien connue présentant une certaine activité sur la croissance et la repousse des cheveux, stimulait la biosynthèse des glycosaminoglycans (Y. MORI et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1991 (Dec. 26) 642 473-5). Les observations des auteurs précédemment cités, combinées à d'autres preuves cliniques, suggèrent que les glycosaminoglycans participent à la régulation de la croissance des cheveux.

Les GAG, par leur propriété première de s'associer fortement à des molécules d'eau et de former des gels, assurent l'hydratation du derme et de l'épiderme. Une peau bien hydratée est gage d'une bonne apparence, d'un état physiologique et fonctionnel satisfaisant, avec notamment de bonnes propriétés mécaniques. La diminution des GAG au cours du vieillissement cutané a été montrée par de nombreux auteurs (comme par exemple : SMITH et al. dans J. Invest. Dermatol., 1962, 39, pages 347-350 ; ou FLEISCHMAJER et al. dans Biochim Biophys. Acta, 1972, 279, pages 265-275 ; ou encore par LONGAS et al. dans Carbohydr. Res., 1987, 159, pages 127-136).

Il est donc intéressant de stimuler la synthèse des glycosaminoglycans afin notamment de rendre à une peau présentant une déficience au niveau de ses propriétés mécaniques ou de sa barrière hydrique, telle qu'une peau déshydratée ou âgée, les qualités et les propriétés d'une peau normale et jeune, ou de prévenir ou traiter les troubles de la croissance des cheveux, ou encore de restaurer ou renforcer l'éclat et la souplesse d'une chevelure.

Ainsi, la présente invention a pour but principal de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une solution permettant de stimuler la production de glycosaminoglycans par les cellules cutanées, notamment les cellules cutanées humaines, telles que les fibroblastes ou les kératinocytes, production qui est particulièrement précieuse dans le cadre de la

fabrication de produits traitants cosmétiques ou pharmaceutiques et notamment dermatologiques.

La présente invention a encore pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une solution permettant de réaliser
5 une bonne hydratation du tissu cutané incluant la peau et les muqueuses, une amélioration des qualités mécaniques de la peau et des phanères, un embellissement de la chevelure, ainsi qu'une prévention ou un traitement des désordres de la croissance des cheveux, d'une manière simple, fiable et peu coûteuse, utilisable à l'échelle industrielle cosmétique et pharmaceutique.

10 Ces nouveaux problèmes techniques sont résolus pour la première fois simultanément par la présente invention.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention fournit une composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif un extrait de plantes du genre *Foetidia*, en particulier de l'espèce *Foetidia africana*.

15 Selon un deuxième aspect, l'invention fournit une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, à usage topique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif un extrait de plantes du genre *Foetidia*, en particulier de l'espèce *Foetidia africana*.

20 Selon un mode de réalisation avantageux, correspondant à ces deux aspects, cette composition comprend de 0,0001 % à 3 % en poids, et en particulier de 0,001 % à 1 % en poids, d'extrait précité de *Foetidia* par rapport au poids total de la composition finale.

25 Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, la composition est formulée pour une application topique, en particulier une application topique cutanée incluant la peau et les muqueuses, pour réaliser des produits de soins cosmétiques ou dermatologiques ou des produits de maquillage traitant, tels que mascaras ou rouges à lèvres.

30 Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, cette composition est caractérisée en ce qu'elle comprend, en outre, au moins un principe actif, en particulier choisi parmi le groupe consistant des rétinoïdes, des agents humectants ou hydratants, des vitamines, des céramides, des substances favorisant la synthèse de collagène et des acides aminés.

Selon ce mode de réalisation particulier, la composition est avantageusement caractérisée en ce que le rétinoïde précité est choisi parmi l'acide rétinoïque et ses sels et esters, le rétinaldéhyde, et le rétinol et ses esters, tels que propionate, palmitate, acétate ; l'agent humectant ou hydratant précité est choisi 5 parmi le glycérol, un polyéthylèneglycol et l'acide hyaluronique ; la vitamine précitée est choisie parmi la vitamine A, la vitamine C et ses dérivés, en particulier ses sels sodiques ou de magnésium, la vitamine E, la vitamine PP, et les vitamines du groupe B en particulier B6 et B12 ; la substance favorisant la synthèse du collagène est choisie parmi un extrait de centella asiatica, le madécassoside, l'acide 10 madécassique, l'acide asiatique et l'asiaticoside ; et l'acide aminé est choisi parmi la sérine, la thréonine, la leucine, la proline et l'hydroxyproline.

Selon une autre variante avantageuse de l'invention, se situant plus particulièrement dans le cadre des soins ou des traitements des cheveux, la composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique selon 15 l'invention, comprend en outre au moins une autre substance active, en une concentration efficace, choisie parmi la quinine ou ses dérivés ; un rubéfiant tel que le nicotinate de méthyle ; un surmageant de culture de fibroblastes de papilles, tel que décrit dans le document EP-A-272 920 ; un hydrolysat de kératine ; un oligo-élément tel que zinc, sélénium, cuivre ; un alcaloïde bisbenzyliso- 20 quinoléique tel que l'oxyacanthine ou la cépharanthine ; un inhibiteur de 5- α -réductase tel que la progestérone ; l'acétate de cyprotérone, le minoxidil, l'acide azélaïque et ses dérivés ; un 4-méthyl-4-azastéroïde, en particulier la 17- β -N,N-diéthylcarbamoyl-4-méthyl-4-aza-5- α -androstan-3-one ; ou encore un extrait de Serenoa repens.

25 Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, l'extrait précité de Foetidia, en particulier de Foetidia africana, est un extrait d'écorce de tronc.

Selon encore un autre mode de réalisation avantageux, l'extrait précité 30 de Foetidia est un extrait obtenu par extraction avec un solvant polaire, ou un mélange de solvants polaires. De préférence, on utilisera un alcool tel que le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le propylèneglycol ou le butylèneglycol, ou un mélange de ces alcools ou encore un mélange hydro-alcoolique.

Dans ce cadre, les procédures d'extraction classiques bien connues de l'homme de l'art peuvent être utilisées. En particulier, l'extraction peut être réalisée sur le matériau broyé, de préférence une poudre d'écorce de tronc obtenue par broyage, que l'on introduit dans le solvant d'extraction, de préférence constitué par 5 le solvant ou le mélange de solvants polaires précités. L'extraction peut être renouvelée plusieurs fois jusqu'à épuisement du matériau, conformément aux procédés bien connus de l'homme de l'art. L'extraction peut être réalisée à la température ambiante, ou à chaud et notamment au reflux du solvant. La proportion en poids entre le solvant et le matériau à extraire peut varier dans de 10 larges limites et par exemple être comprise entre 1 : 1 et 10 : 1.

Selon encore un autre mode de réalisation avantageux, l'extrait précité de Foetidia est un extrait enrichi en saponines.

L'enrichissement de l'extrait en saponines peut être obtenu au moyen de tout procédé connu de l'homme de l'art, en particulier par précipitation de 15 l'extrait au moyen de l'acétone en milieu alcoolique, de préférence en milieu méthanolique.

Selon un autre aspect, l'invention concerne également l'utilisation d'un extrait de plantes du genre Foetidia, en particulier de l'espèce Foetidia africana, ledit extrait étant de préférence incorporé dans un excipient cosmétiquement ou 20 pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique et notamment dermatologique à usage topique, en particulier ayant une activité de stimulation de la production de glycosamino-glycanes dans la peau et les muqueuses, en particulier dans le derme et dans l'épiderme, favorisant la rétention d'eau dans la peau, présentant une activité 25 hydratante, un effet tenseur atténuant le relief cutané et les ridules superficielles, contribuant à renforcer la fonction de barrière de la peau, destinée notamment à la prévention ou au traitement des peaux sèches ou déshydratées, au traitement des effets du vieillissement cutané, à la prévention et à la lutte contre l'apparition des vergetures, à l'amélioration de l'aspect de la peau et de la chevelure, à la prévention 30 et au traitement des désordres de croissance des cheveux.

Dans les applications du domaine pharmaceutique ou dermatologique, à usage topique, les compositions de l'invention sont destinées à la prévention ou au traitement des peaux sèches ou déshydratées et/ou à la prévention et à la lutte

contre l'apparition des vergetures et/ou à la prévention et au traitement des désordres des cheveux.

Divers modes de réalisation dans le cadre de cette utilisation résultent clairement de la description précédente qui a été faite relativement à la composition, ainsi que de la description suivante et notamment en relation avec les exemples.

Selon un autre aspect, la présente invention couvre encore un procédé de traitement cosmétique de la peau, des muqueuses, telles que les lèvres, ou des phanères, en particulier des cheveux, caractérisé en ce qu'il comprend l'application topique sur les zones de la peau, des muqueuses ou du scalp à traiter, d'une composition contenant un extrait de plantes du genre *Foetidia*, en particulier de l'espèce *Foetidia africana*, présent dans ladite composition à une concentration cosmétiquement efficace .

Divers modes de réalisation de ce procédé résultent également clairement de la description précédente, ainsi que de la description suivante, notamment en relation avec les exemples. En particulier, la concentration de l'extrait de plantes du genre *Foetidia* dans la composition précitée est comprise entre 0,0001 % et 3 % en poids, notamment entre 0,001 % et 1 % en poids, par rapport au poids total de ladite composition, ledit extrait étant de préférence incorporé dans un excipient cosmétiquement acceptable.

Enfin, selon un autre aspect, la présente invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique de la peau, des muqueuses ou des phanères, en particulier des cheveux, caractérisé en ce qu'il comprend l'application topique sur les zones de la peau, des muqueuses ou du scalp à traiter d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un extrait de plantes du genre *Foetidia*, en particulier de l'espèce *Foetidia africana*.

Divers modes de réalisation de ce procédé de traitement thérapeutique apparaissent clairement pour un homme de l'art, également de la description précédente ainsi que de la description suivante et notamment en référence aux exemples. Dans le cadre du traitement thérapeutique, le praticien sait généralement adapter la dose à appliquer en fonction de la condition à traiter. Cependant, en général on appliquera de 0,0001 % et 3 % en poids, notamment entre 0,001 % et 1 % en poids, de l'extrait de *Foetidia* précité inclus dans un excipient pharmaceutiquement acceptable formant ainsi une composition pharmaceutique,

ledit pourcentage en poids dudit extrait étant donné par rapport au poids total de la composition finale.

Comme il a été indiqué précédemment, l'invention est basée sur la découverte inattendue qu'un extrait de plantes du genre *Foetidia* stimule la production de glycosaminoglycane par des cellules de la peau, en particulier par des fibroblastes et des kératinocytes, en étant ainsi particulièrement utile pour la fabrication de produits traitants cosmétiques ou pharmaceutiques et notamment dermatologiques.

Ainsi, l'invention concerne également l'utilisation d'un extrait de plantes du genre *Foetidia* en particulier de l'espèce *Foetidia africana* comme agent cosmétique. Cet agent permet notamment de stimuler la production des glycosaminoglycane par les fibroblastes et les kératinocytes, en particulier les fibroblastes du derme, notamment du derme humain et les kératinocytes humains.

Il peut être incorporé dans une composition cosmétique qui favorise la rétention d'eau dans la peau et/ou présente une activité hydratante et/ou un effet tenseur atténuant le relief cutané et les ridules superficielles, contribuant à renforcer la fonction de barrière de la peau et/ou traite les effets du vieillissement cutané et/ou améliore l'aspect de la peau et/ou de la chevelure et/ou favorise la croissance des cheveux.

Cette composition peut également être destinée à la prévention ou au traitement des peaux sèches ou déshydratées et/ou à la prévention et à la lutte contre l'apparition des vergetures.

Ce même agent sera également utilisable comme agent thérapeutique notamment en dermatologie.

Dans ces deux types d'applications, l'homme de l'art comprend aisément que diverses formes de formulation peuvent être réalisées. En outre, il est apparent qu'une des formes les plus utilisées est une forme topique adaptée pour être appliquée sur le tissu cutané incluant la peau et les muqueuses externes ou internes. Les formulations topiques appropriées incluent sans limitation, des émulsions, des crèmes, des laits, des baumes, des gels, des lotions, des ovules, ainsi que des compositions de maquillage traitantes telles que mascaras, rouges à lèvres, ces divers types de formulation étant bien connus de l'homme de l'art.

Enfin, selon un dernier aspect, la présente invention concerne également un procédé de traitement de cellules, en particulier de fibroblastes ou de

kératinocytes, en culture, par une concentration efficace d'un extrait de plante du genre *Foetidia*, en particulier de l'espèce *Foetidia africana* pour obtenir une stimulation de la synthèse des glycosaminoglycanes.

Ainsi, dans le cadre par exemple de la préparation de peau artificielle, 5 en particulier de derme artificiel, par culture de cellules, selon les techniques bien connues de l'homme de l'art, on obtient grâce au procédé de l'invention une peau ou un derme artificiel de très bonne qualité, particulièrement en ce qui concerne les propriétés biomécaniques.

Suivant une variante préférée de mise en oeuvre du procédé précité, on 10 traite la culture de cellule avec un extrait de plante du genre *Foetidia*, en particulier de l'espèce *Foetidia africana*, à une concentration comprise entre 0,3 µg/ml et 30 µg/ml de milieu de culture.

Suivant une autre variante avantageuse, le milieu de culture comprend, 15 en outre, une ou plusieurs parmi les substances suivantes : glucosamine, galactos-amine, L-proline et 4-hydroxy-L-proline, lesdites substances pouvant être chacune présentes à une concentration comprise entre 2 et 10 mM, ou bien encore, le milieu de culture peut contenir de l'acide ascorbique ou l'un de ses dérivés à une concentration non-cytotoxique, en particulier comprise entre 0,001 mM et 0,5 mM.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaissent 20 clairement à l'homme de l'art, également à partir de la description explicative qui va suivre, faite en référence à plusieurs exemples de réalisation donnés simplement à titre d'illustration, et qui ne sauraient donc en aucune façon limiter la portée de l'invention. Dans les exemples les pourcentages sont indiqués en poids, sauf 25 indication contraire.

Exemple 1 :

Préparation d'un extrait d'écorce de tronc de *Foetidia africana* (extrait I1).

A partir d'écorces de tronc de la plante *Foetidia africana* provenant de 30 Tanzanie, on réalise après séchage une poudre par broyage. On prend par exemple 49 g de cette poudre d'écorces de tronc que l'on met à macérer pendant 1 h 30 dans 500 ml de méthanol que l'on porte ensuite à ébullition pendant 3 h. Après refroidissement, on filtre. Le filtrat (6,5 g) est séché, repris par 50 ml de méthanol

auquel on ajoute ensuite 250 ml d'acétone. Il se forme un précipité que l'on sépare par filtration.

Le précipité est séché sur un solide déshydratant tel que de la potasse (2,3 g). On prend 2 g de ce précipité sec et on effectue une dialyse pendant 4 jours contre 20 ml d'eau. Ensuite on lyophilise. On obtient ainsi 724 mg d'un extrait lyophilisé selon l'invention dénommé extrait I1, qui constitue un extrait enrichi en saponines que l'on testera ultérieurement.

Exemple 2 :

10 Préparation d'un extrait d'écorces de tronc de Foetidia africana (extrait I2).

On part de 100 g de poudre d'écorces de tronc de Foetidia africana, récoltées en Tanzanie que l'on a obtenue par broyage et que l'on introduit dans 1,5 l de méthanol en vue de l'extraction. On porte à reflux pendant 1 h. On procède à l'épuisement de la poudre d'écorce 3 fois de suite avec les mêmes quantités de solvant neuf. On filtre à chaque fois et on regroupe les 3 filtrats obtenus, puis on concentre à l'évaporateur rotatif jusqu'à l'obtention d'un extrait sec, dénommé extrait I2 selon l'invention.

Exemple 3 :

20 Mise en évidence de l'activité de stimulation de la production de glycosaminoglycanes par des fibroblastes humains, avec l'extrait I1 de l'exemple 1.

On décrit ci-dessous le test utilisé pour mettre en évidence une activité de stimulation de la production de GAG par des fibroblastes. Ce test *in vitro* est, par ailleurs, reconnu fiable et significatif pour l'homme de métier.

25

Principe de l'essai :

On utilise des fibroblastes de derme humain que l'on incube avec de la glucosamine tritiée avec ou sans le produit à tester. Puis, sur les surnageants de culture, on sépare par hydrolyse enzymatique, au moyen de la pronase, la partie protéique des protéoglycanes formés pour isoler les GAG (ayant incorporé la glucosamine radiomarquée) que l'on précipite au moyen de chlorure de cétylpyridinium, en abrégé dénommé CPC. On procède ensuite au comptage de la radioactivité des précipités des cultures traitées et des cultures témoins, qui est proportionnelle à la quantité de GAG synthétisés.

Mise en évidence de l'activité :

Des fibroblastes provenant d'une plastie mammaire d'une femme de 34 ans sont préparés à partir du derme microdisséqué, comme précédemment décrit par R. I. FRESHNEY dans l'ouvrage "Culture of Animal Cells ; a manual of basic technique" édité par A. R. LISS, New York, 1983, pages 104-106. On ensemence les puits de culture d'une boîte multipuits à raison de 10 000 fibroblastes par puits et on met en culture pendant 24 h à 37° C dans un milieu de culture E 199 C (Gibco) contenant 10 % de sérum de veau foetal.

Au bout de 24 h, le milieu est retiré et remplacé par 100 microlitres de milieu E 199 C sans sérum et contenant le produit à tester, à savoir, dans le cas présent, l'extrait II selon l'invention, solubilisé dans l'eau, ou la même quantité d'eau dans le cas des cultures "témoins", et 4 μ Ci de glucosamine tritiée, disponible dans le commerce sous la référence TRK 398 chez Amersham, France. On laisse incuber 48 h à 37° C. Les surnageants sont alors regroupés par 2 et transférés dans des tubes Eppendorf à vis. Chaque tube contient de ce fait du surnageant issu de la culture d'une quantité initiale de 20.000 cellules. A chacun des tubes on ajoute 200 μ l d'une solution à 0,2 mg / ml de pronase, disponible dans le commerce chez Sigma, France, sous la référence P5147, en solution dans du PBS contenant 0,02 % d'azide de sodium. On laisse agir une nuit à 37° C. La pronase est alors inactivée en 20 plongeant les tubes dans de l'eau bouillante pendant 5 minutes.

Après refroidissement à température ambiante, on ajoute à cette solution de GAG radiomarqués 40 μ l d'une solution aqueuse d'un mélange 1/1/1 d'acide hyaluronique, de dermatan sulfate, de chondroitine sulfate à 8 mg / ml, puis on coprécipite l'ensemble de ces glycosaminoglycans par 40 μ l d'une solution à 25 100 mg / ml de CPC disponible dans le commerce chez Sigma, France, sous la référence C 9002. Après agitation, on incube 30 minutes à température ambiante. On centrifuge le précipité, on aspire le surnageant et on remet le culot en suspension avec 400 μ l d'une solution de CPC à 10 mg / ml. On agite 5 minutes. On solubilise le culot dans 500 μ l de méthanol, que l'on transfère ensuite dans des 30 fioles à scintillation contenant 10 ml de liquide scintillant. On compte la radioactivité de chaque fiole à l'aide d'un compteur à scintillations du type "Béta 1" de la société Kontron, France.

Parallèlement, on évalue la cytotoxicité du produit à tester sur les cellules par un test au sel de tétrazolium dénommé en abrégé XTT, tel que décrits

par ROEHM N. W. et al. dans la revue *Journal of Immunological Methods*, 1991, 142, pages 257-265. Ce test mesure la viabilité cellulaire.

Comme cela a été dit plus haut, la quantité de GAG sécrétés par les cellules en culture est proportionnelle à la radioactivité observée. Les résultats d'activité de l'extrait Il selon l'invention figurent au tableau ci-dessous. Les concentrations de l'extrait ont été choisies de telle sorte qu'elles ne modifient pas la viabilité cellulaire.

L'activité de l'extrait, exprimée en pourcentage, est calculée selon la formule suivante :

$$A = \frac{q-q_0}{q_0} \times 100$$

dans laquelle :

15 A : représente l'activité exprimée en pourcentage,
 cultures q₀ : représente la quantité de GAG radioactifs sécrétés dans les témoins, exprimée en cpm,
 q : représente la quantité de GAG radioactifs sécrétés dans les cultures traitées par l'extrait selon l'invention, exprimée en cpm.

20 Enfin, les valeurs de radioactivité obtenue avec les cultures traitées
sont comparées à celles des témoins par le test "t" de Student en séries non-
appariées, afin de conclure sur la question de savoir si les augmentations de radio-
activité observées, donc les augmentations de la synthèse des GAG, sont
25 significatives au seuil $p = 0,05$.

30

35

Tableau de résultats

	QUANTITE DE GAG SECRETES pour 2×10^4 cellules exprimée en cpm	% D'ACTIVITÉ	SIGNIFICATIVE
TEMOIN	6737 ± 637		
1 µg / ml (I1)	6683 ± 431	- 1	NS
2,5 µg/ml (I1)	8234 ± 455	+ 22	S
10 µg / ml (I1)	16416 ± 919	+ 144	S

S : significatif

NS : non-significatif

5 Le tableau ci-dessus démontre de façon claire que l'extrait I1, objet de l'invention, stimule de manière significative la production des GAG totaux par des fibroblastes dermiques humains.

10 De ce fait, les extraits de l'invention, obtenus à partir de la plante du genre Foetidia, constituent des ingrédients actifs précieux pour la fabrication de produits traitants cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques.

Dans ce cadre, diverses formulations de produits cosmétiques, pharmaceutiques, notamment dermatologiques vont maintenant être données à titre d'illustration, sans caractère limitatif.

15 Exemple 4 :

Gel hydratant :

- Extrait d'écorces I1, exemple 1 0,5 g
- Ethanol 5 g
- Glycérol 4 g
- 20 - Carbopol 940® 1,3 g
- Eau + conservateurs qsp 100 g

On dissout l'extrait I1 dans l'éthanol puis on ajoute le glycérol et une partie de l'eau, la partie restante étant utilisée pour former un gel avec le Carbopol 940®. Ensuite, on réalise le mélange de la solution et du gel, conformément aux techniques de formulation de gel bien connues de l'homme de l'art.

Ce gel peut être utilisé 2 fois par jour pendant 3 semaines sur le visage et sur le corps. Après traitement, la peau retrouve une hydratation normale, son élasticité et son éclat.

5 **Exemple 5 :**

Crème de soin du buste :

Cette crème présente la composition suivante :

- Extrait d'écorces I2.....	0,1 g
- Palmitate de rétinol	0,03 g
10 - Extrait de centella asiatica	0,1 g
- Phosphate d'ascorbyle (sel de magnésium).....	0,05 g
- Glycérol	3 g
- Particules de nylon	2 g
(Orgasol 2002 UD Nat cos disponible chez Atochem, France)	
15 - Excipient émulsionné + conservateurs et parfums	qsp 100 g

On dissout les extraits d'écorces I2 et de centella asiatica dans l'excipient puis on ajoute les autres composants jusqu'à homogénéité de l'ensemble.

20 Cette crème peut être utilisée deux fois par jour pendant plusieurs semaines, par application topique sur le buste. Après traitement, le buste retrouve son élasticité, sa fermeté et son éclat.

Exemple 6 :

25 **Crème de soin destinée à prévenir et lutter contre l'apparition des vergetures :**

On utilise une composition présentant les ingrédients suivants :

- Extrait I1	1 g
- Extrait d'hamamélis.....	2 g
- Glycérine	4 g
30 - Glycocéramides de blé.....	0,2 g
- Protéines de pois.....	2 g
- Acide malique	0,1 g
- Excipient émulsionné.....	qsp 100 g

On dissout les extraits I1 et d'hamamélis dans l'excipient émulsionné puis on ajoute les autres ingrédients jusqu'à homogénéité de l'ensemble.

On obtient ainsi une crème qui peut être utilisée localement, par application topique en massant jusqu'à pénétration complète. Ce traitement, qui peut être prolongé plusieurs semaines, permet de prévenir et de lutter efficacement contre l'apparition des rides et ridules.

Exemple 7 :

Mascara anti-desséchant :

10 On utilise une composition comprenant les ingrédients actifs suivants :

- Extrait I1	0,15 g	
- Acide hyaluronique.....	0,1 g
- Cire de carnauba.....	1 g
- Lanoline	4 g
15 - Palmitate d'isopropyle.....	2 g
- Cire d'abeille.....	8 g
- Ozokérite	6 g
- Solution à 4 % de silicate de magnésium.....	12,5 g
- Gomme de cellulose.....	0,7 g
20 - Oxyde de fer noir.....	10 g
- Morpholine	1,6 g
- Copolymère de méthacryloléthylbétaine/ méthacrylate (Amerissette®, Amerchol Co., USA).....	12 g
- Eau + conservateurs	qsp 100 g

25 Ce mascara est préparé selon les techniques classiques de l'homme de l'art, l'extrait I1 est introduit dans la phase aqueuse jusqu'à dissolution complète.

Ce mascara représente une bonne adhérence sur le cil. D'autre part, on observera que l'acide hyaluronique renforce l'activité hydratante de l'extrait I1 de l'invention, ce qui permet de maintenir les fibres de kératine des cils bien hydratées.

Exemple 8 :Baume traitant pour les lèvres :

On prépare une composition comprenant les ingrédients actifs suivants :

5	- Extrait I1, exemple 1	0,1 g
	- Stéraramide.....	20 g
	- Méthylglucose dioléate.....	14 g
	- Méthylglucose sesquistéarate	6 g
	- Méthylglucose polyoxyéthyléné (Glucam E10 ®,	
10	Amerchol Co., USA)	15 g
	- Huile minérale	4 g
	- Pigment	12 g
	- PEG 10 méthylglucose sesquistéarate.....	2,5 g
	- Eau + conservateurs	qsp 100 g

15 Ce baume est préparé de manière classique dans les règles de l'art, l'extrait I1 est inclus dans la phase aqueuse.

Ce baume appliqué sur les lèvres permet de réaliser une bonne hydratation de celles-ci.

20 Exemple 9 :Lotion capillaire "anti-chute"

On prépare une lotion comprenant les ingrédients actifs suivants :

25	- Extrait I2, exemple 2	0,1 g
	- Ceraphyl 60®	0,08 g
	- Cremophor RH40®	0,4 g
	- Alcool éthylique.....	32 g
	- Excipient aqueux parfumé	qsp 100 g

Cette lotion est utilisée en massages du cuir chevelu, de préférence le matin. En agissant sur la synthèse des glycosaminoglycanes au niveau de la papille 30 du follicule pileux, cette lotion contribue à retarder la chute des cheveux.

Exemple 10 :Lotion capillaire "anti-chute"

On prépare une lotion ayant la même composition que celle décrite à l'exemple 9, si ce n'est qu'elle contient en outre 0,1 g de cépharanthine pour 100 g
5 de composition finale.

Exemple 11 :Shampooing traitant

On prépare une composition pour shampooing comprenant les
10 ingrédients suivants :

- Extrait I1, exemple 1 0,1 g
- Diéthanolamine de coprah 2 g
- Lauryléther sulfate de sodium 0,5 g
- Alkylglucoside 15 g
- 15 - Parahydroxybenzoate de méthyle 0,5 g
- Excipient qsp 100 g

L'invention comprend tous les moyens constituant des équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leurs diverses combinaisons. En
20 particulier, l'invention couvre toute caractéristique qui apparaît être nouvelle par rapport à un état de la technique quelconque, à partir de la description et des revendications prises dans leur ensemble.

REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif, un extrait de plantes du genre *Foetidia*, en particulier de l'espèce *Foetidia africana*.
2. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, à usage topique, caractérisée en qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif, un extrait de plantes du genre *Foetidia*, en particulier de l'espèce *Foetidia africana*.
3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée parce qu'elle comprend de 0,0001 % à 3 % en poids, et en particulier de 0,001 % à 1 % en poids, de l'extrait de *Foetidia* précité par rapport au poids total de la composition finale.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite composition est formulée pour une application topique, en particulier une application topique cutanée incluant la peau et les muqueuses.
5. Composition selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend, en outre, au moins un autre principe actif en particulier choisi parmi le groupe consistant des rétinoïdes, des agents humectants ou hydratants, des vitamines, des céramides, des substances favorisant la synthèse de collagène et des acides aminés.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que le rétinoïde précité est choisi parmi l'acide rétinoïque et ses sels et esters, le rétinaldéhyde, et le rétinol et ses esters, tels que propionate, palmitate, acétate ; l'agent humectant ou hydratant précité est choisi parmi le glycérol, le polyéthylèneglycol et l'acide hyaluronique ; la vitamine précitée est choisie parmi la vitamine A, la vitamine C et ses dérivés, en particulier ses sels sodiques ou de magnésium, la vitamine E, la vitamine PP et les vitamines du groupe B en particulier B6 et B12 ; la substance favorisant la synthèse du collagène est choisie parmi un extrait de centella asiatica, le madécassoside, l'acide madécassique, l'acide asiatique et l'asiaticoside, et l'acide aminé est choisi parmi la sérine, la thréonine, la leucine, la proline et l'hydroxyproline.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, notamment destinée au soin ou au traitement des cheveux, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins une autre substance active, en une concentration efficace,

choisie parmi la quinine ou ses dérivés ; un rubéfiant tel que le nicotinate de méthyle ; un surnageant de culture de fibroblastes de papilles ; un hydrolysat de kératine ; un oligo-élément tel que zinc, sélénium, cuivre ; un alcaloïde bisbenzylisoquinoléique tel que l'oxyacanthine ou la cépharanthine ; un inhibiteur 5 de 5- α -réductase tel que la progestérone ; l'acétate de cyprotérone, le minoxidil, l'acide azélaïque et ses dérivés ; un 4-méthyl-4-azastéroïde, en particulier la 17- β -N,N-diéthylcarbamoyl-4-méthyl-4-aza-5- α -androstan-3-one ; ou encore un extrait de Serenoa repens.

8. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée 10 en ce que l'extrait précité de Foetidia, en particulier de Foetidia africana, est un extrait d'écorce de tronc.

9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée 15 en ce que l'extrait précité de Foetidia est un extrait obtenu par extraction avec un solvant polaire, de préférence un alcool tel que le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le propylèneglycol ou le butylèneglycol ou un mélange de ces alcools ou encore un mélange hydro-alcoolique.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'extrait précité de Foetidia est un extrait enrichi en saponines.

11. Utilisation d'un extrait de plantes du genre Foetidia, en particulier 20 de l'espèce Foetidia africana, ledit extrait étant, de préférence, incorporé dans un excipient pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable, pour la préparation d'une composition pharmaceutique ou dermatologique à usage topique ayant une activité de stimulation de la production de glycosaminoglycanes dans la peau et les muqueuses, en particulier dans le derme et dans l'épiderme.

12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que ladite 25 composition est destinée à la prévention ou au traitement des peaux sèches ou déshydratées et/ou à la prévention et à la lutte contre l'apparition des vergetures et/ou à la prévention et au traitement des désordres de la croissance des cheveux.

13. Utilisation d'un extrait de plantes du genre Foetidia, en particulier 30 de l'espèce Foetidia africana comme agent cosmétique, ledit agent étant incorporé dans une composition cosmétique.

14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que ladite composition favorise la rétention d'eau dans la peau et/ou présente une activité hydratante et/ou un effet tensur atténuant le relief cutané et les ridules

superficielles, contribuant à renforcer la fonction de barrière de la peau et/ou traite les effets du vieillissement cutané et/ou améliore l'aspect de la peau et/ou de la chevelure et/ou favorise la croissance des cheveux.

15. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que ladite composition est destinée à la prévention ou au traitement des peaux sèches ou déshydratées et/ou à la prévention et à la lutte contre l'apparition des vergetures.

16. Utilisation selon l'une des revendications 11 à 15, caractérisée en ce que la composition est telle que définie dans l'une des revendications 1 à 10.

17. Procédé de traitement cosmétique de la peau, des muqueuses, telles que les lèvres, ou des phanères, en particulier des cheveux, caractérisé en ce qu'il comprend l'application topique sur les zones de la peau, des muqueuses ou du scalp à traiter, d'une composition contenant un extrait de plantes du genre Foetidia, en particulier de l'espèce Foetidia africana, présent dans ladite composition à une concentration cosmétiquement efficace.

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisée en ce que la concentration de l'extrait de plante du genre Foetidia dans la composition précitée est comprise entre 0,0001 % et 3 % en poids par rapport au poids total de ladite composition, de préférence entre de 0,001 % à 1 %, ledit extrait étant de préférence incorporé dans un excipient cosmétiquement acceptable.

19. Procédé de traitement de cellules, en particulier de fibroblastes ou de kératinocytes, en culture, pour obtenir une stimulation de la synthèse des glycosaminoglycanes, caractérisé en ce qu'il consiste à introduire dans le milieu de culture une concentration efficace d'un extrait de plantes du genre Foetidia, en particulier un extrait de plantes de l'espèce de Foetidia africana, pour obtenir la stimulation de ladite synthèse.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que lesdites cellules sont traitées par un extrait de plantes du genre Foetidia, en particulier un extrait de plantes de l'espèce Foetidia africana, à une concentration comprise entre 0,3 µg/ml et 30 µg/ml de milieu de culture.

21. Procédé selon la revendication 19 ou 20, caractérisé en ce qu'on ajoute au milieu de culture au moins une substance choisie dans le groupe constitué de la glucosamine, de la galactosamine, de la L-proline et de la 4-hydroxy-L-proline à une concentration comprise entre 2 et 10 mM ainsi que de

l'acide ascorbique ou de ses dérivés à une concentration non-cytotoxique, en particulier à une concentration comprise entre 0,001 mM et 0,5 mM.

22. Utilisation du procédé selon l'une des revendications 19 à 21 pour la préparation d'une peau ou d'un derme artificiel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00997

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K35/78 A61K7/48 C12N5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PLANTES MEDICINALES ET PHYTOTHERAPIE, vol. 24, no. 1, 1990. pages 50-65, XP000570063 R. VÉRA ET AL.: "ESSAIS PRÉLIMINAIRES SUR QUELQUE PLANTES À ALCALOÏDES DE L'ÎLE DE LA RÉUNION."</p> <p>-----</p>	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

31 October 1996

Date of mailing of the international search report

02.12.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dépôt International No
PCT/FR 96/00997

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K35/78 A61K7/48 C12N5/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Category	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vues
A	<p>PLANTES MEDICINALES ET PHYTOTHERAPIE, vol. 24, no. 1, 1990, pages 50-65, XP000570063</p> <p>R. VÉRA ET AL.: "ESSAIS PRÉLIMINAIRES SUR QUELQUE PLANTES À ALCALOÏDES DE L'ÎLE DE LA RÉUNION."</p> <p>-----</p>	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinente, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 Octobre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02.12.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rempp, G